Klinisch-experimentelle Untersuchungen über die Wirkungen einer neuen Sequenzkombination in der hormonalen Ovulationshemmung

INAUGURALDISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde der

HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

vorgelegt von

Ernst-Friedrich Mayr

1971

Saarbrücken

1970

Druck:
Universitätsbibliothek Saarbrücken

AUS DER FRAUENKLINIK DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES
Direktor: Prof. Dr. med. H. LIMBURG

Klinisch-experimentelle Untersuchungen über die Wirkungen einer neuen Sequenzkombination in der hormonalen Ovulationshemmung.

I N A U G U R A L D I S S E R T A T I O N
zur Erlangung der Doktorwürde der
HOHEN MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
DER UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

1970

vorgelegt von
Ernst-Friedrich Mayr
geb. am 22.9.1940 in Insterburg

Dekan: Prof. Dr. med. H. KULENKAMPFF
Referent: Prof. Dr. med. G. HEINEN

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Die mündliche Promotionsprüfung wurde am 14. 1. 1971 abgelegt.

Inhalt

		Seite
I.	Einleitung	3
II.	Themastellung	8
III.	Chemie des Sequenzpräparates und Therapiemodus	9
IV.	Methode und Untersuchungsgut	11
	A) Untersuchungsablauf	11
	B) Hormonale Cytodiagnostik	12
	C) Klinisch-chemische und hormonanalytische Untersuchungen	14
	D) Untersuchungsgut	16
V.	Ergebnisse der klinisch-experimentellen Untersuchungen	18
	A. Verhalten der Basaltemperatur	18
	B. Klinische Befunde	20
	C. Nebenwirkungen	23
	1) Veränderungen im Cyclusverlauf	24
	2) Allgemeine Nebenwirkungen	27

Seite

D. Vaginal-cytologische Ergebnisse 29

E. Ergebnisse der klinisch-chemischen und hormonanalytischen Untersuchungen 32

VI. Diskussion der Ergebnisse 33

VII. Zusammenfassung 36

VIII. Schrifttum 37

I. Einleitung

Im letzten Jahrzehnt haben wir gesehen, daß die Forschung auf dem Gebiet der hormonalen Ovulationshemmer immer neue Fortschritte machte. -

Im Wesentlichen stehen uns heute sowohl zur Therapie hormoneller Störungen als auch zur reinen antikonzeptionellen Therapie die Einphasen- und die Zweiphasenmethode zur Verfügung. Beide Verfahren sind ausreichend überprüft und u. E. bei sorgfältiger ärztlicher Überwachung ohne Bedenken, bei Beachtung der allgemein bekannten Gegenindikationen, anwendbar. Die Unterschiede der beiden Methoden liegen in der Kombination des Oestrogen- und Gestagen-Anteils.

Bei der Einphasenmethode wird vom 5. bis 24. Cyclustag eine konstante Menge einer Oestrogen-Gestagen-Kombination verabreicht (11) (Abb.1), wobei die Oestrogendosis auf Grund der letzten Erkenntnisse höchstens 30 γ Aethinyloestradiol bzw. 50 γ Mestranol betragen sollte (6).

Eine cyclusgerechtere und "physiologischere" hormonelle Empfängnisverhütungsmethode ist die Zweiphasenmethode (5, 8). Das Prinzip dieser Methode besteht darin, daß man die Ovulationshemmung durch die alleinige Oestrogengabe in der ersten Cyclushälfte erreicht (Abb. 1). In der

zweiten Zyklushälfte erfolgte die Verabreichung einer Oestrogen-Gestagen-Kombination, die dann nach Absetzen der Behandlung zur hormonellen Entzugsblutung führt (4). Bei dieser Art der Ovulationshemmung mit alleiniger Oestrogengabe zur Verhinderung einer Durchbruchsovulation muß die Oestrogendosis jedoch genügend hoch bemessen sein, wobei die tägliche Verabreichung von 100 γ Aethinyloestradiol bzw. 150 γ Mestranol erforderlich ist (6).

EINPHASENTHERAPIE	ZWEIPHASENTHERAPIE
●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●●	○○○○○○○○○○○○○○○●●●●● 15+5 ○○○○○○○○○○●●●●●●●●●● 11+10 ○○○○○○○●●●●●●●●●●●●●● 7+15

Abb.1: Modus der Verabreichung von Ein- und Zweiphasenpräparaten

Neuere Präparate der Zweiphasenmethode (1) versuchen die Oestrogendosis niedriger zu halten in dem die Oestrogen-Gestagen-Phase erweitert wird, so daß der Zeitpunkt der möglichen Ovulation durch die zusätzliche Gestagenverabreichung überlappt wird, wie dies bei Eunomin oder noch besser bei Ovanon der Fall ist (6).

Nach einer Statistik aus der Universitäts-Frauenklinik Homburg/Saar über die Einphasen- und Zweiphasenmethode zeigte sich, daß die Störungen im Cyclusverlauf bei der Zweiphasenmethode gegenüber der Einphasenmethode geringer waren (Tab.I), die Nebenwirkungen und der Prozentsatz der Unverträglichkeit (Tab. II und III) jedoch erheblich höher lagen als bei der Einphasenmethode (6).

Tab.I: Veränderungen im Cyclusverlauf (% Frauen) (6)

	Einphasen-präparate	Zweiphasen-präparate
Anzahl der Frauen	540	964
Spottings	27,6%	14,1%
Durchbruchsblutungen	15,9%	7,2%
verspätete Blutungen	4,7%	27,2%
sek. Amenorrhoen	7,5%	5,7%

Tab.II: Prozentsatz der Unverträglichkeit bei Ein- und Zweiphasentherapie (6).

	Anzahl der Frauen	abgesetzt wegen Unverträglichkeit
Einphasentherapie	540	4,8%
Zweiphasentherapie	964	9,1%

Tab.III: Allgemeine Nebenerscheinungen (% Frauen) (6)

	Einphasenpräparate	Zweiphasenpräparate
Anzahl der Frauen	540	964
Magen-Darm-Syndrom	11,1%	16,4%
Mastodynie	3,7%	2,3%
Kopfschmerzen	3,4%	7,6%
Fluor	1,2%	4,4%
Allergie	2,2%	4,7%
Beinsyndrom	3,3%	2,7%

Das Bestreben der pharmazeutischen Industrie sollte dahin gehen, Zweiphasenpräparate zu entwickeln, bei denen der heute noch hohe Prozentsatz der Nebenwirkungen gesenkt wird, ohne dabei jedoch die Suche nach weiteren Methoden der Kontrazeption wie: Luteal supplementation (Minipille), Verabreichung von Hormondepots und hormonale Cervixblockade zu vernachlässigen.

II. Themastellung

In der vorliegenden Arbeit soll über klinisch-experimentelle Untersuchungen mit dem Sequenzpräparat NORLESTRIN S berichtet werden. Die hormonelle Ovulationshemmung im Sinne der Zweiphasentherapie kam hierbei hauptsächlich bei der kontrazeptiven Indikation zur Anwendung. Neben der klinischen Wirksamkeit als Kontrazeption wurde insbesondere auf allgemeine Nebenerscheinungen und Nebenwirkungen eingegangen. Außerdem legten wir besonderen Wert auf die Beeinflußung der Basaltemperatur und der Vaginalcytologie.

III. Chemie des Sequenzpräparates und Therapiemodus

Bei NORLESTRIN S handelt es sich um eine neue Kombinationsform der bekannten Oestradiol- und 19-Nortestosteronderivate 17∝Aethinyloestradiol und 17∝-19-Nortestosteronacetat (Norethisteronacetat).

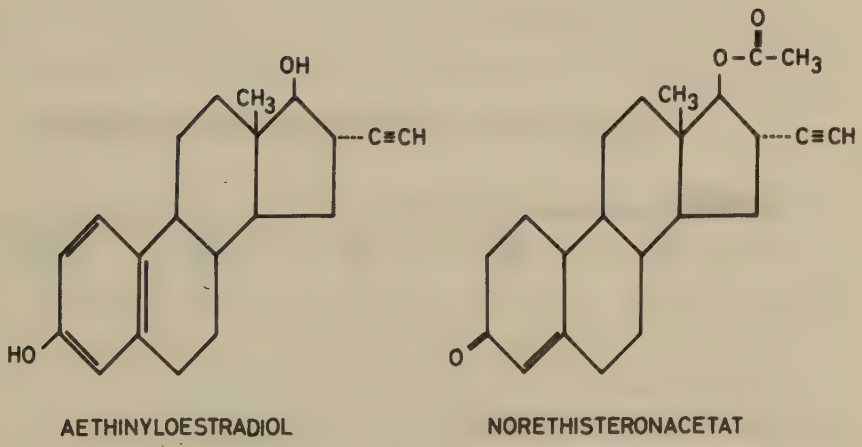

Abb.2: Strukturformel des Sequenzpräparates NORLESTRIN S

Wie bei der Zweiphasentherapie üblich wird in der 1. Cyclushälfte zunächst das oral wirksame Oestrogen Aethinyloestradiol und danach in der 2. Cyclushälfte die Oestrogen-Gestagenkombination Aethinyloestradiol-Norethisteronacetat verabreicht.

Vom 5. bis 14. Cyclustag wurden 50 γ Aethinyloestradiol pro die und vom 15. bis 25. Cyclustag 50 γ Aethinyloestradiol + 1 mg Norethisteronacetat pro die verabfolgt.

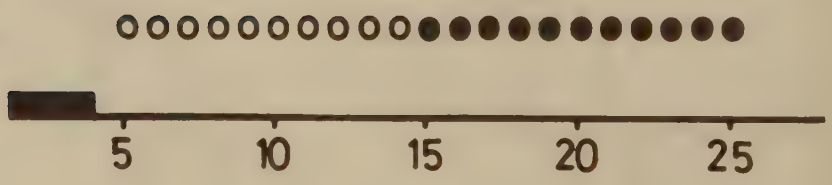

Abb.3: Modus der Verabreichung von NORLESTRIN S

O = Oestrogen (50 γ Aethinyloestradiol)

● = Oestrogen + Gestagen (50 γ Aethinyloestradiol + 1 mg Norethisteronacetat)

IV. Methodik und Untersuchungsgut

A) Untersuchungsablauf

Die für die Untersuchungen erforderlichen Probandinnen rekrutierten sich aus dem Patientengut der Hormonsprechstunde der Universitäts-Frauenklinik Homburg/Saar.

Die Frauen erhielten Cycluspackungen mit 21 Tabletten NORLESTRIN S, wobei die Tabletten von 5 bis 21 nummeriert waren und im ersten Behandlungscyclus vom 5. bis zum 25. Cyclustag genommen werden mußten. Nach einem einnahmefreien Intervall von 6 Tagen wurde mit der erneuten Einnahme begonnen.

Die Behandlung erfolgte ambulant, und die Probandinnen sollten sich möglichst in monatlichen Abständen zu Kontrolluntersuchungen vorstellen. Sie waren angehalten worden genaue Messungen und Eintragungen der Basaltemperaturen durchzuführen. Hierzu erhielten die Probandinnen übersichtliche und leicht verständliche Vordrucke, auf die neben der Morgentemperatur auch die Menstruationsblutungen nach Dauer und Stärke sowie die Dauer der Medikation eingetragen werden konnten.

Bei den monatlichen Vorstellungen wurden die Probandinnen genauestens befragt über Einnahmeregelmäßigkeit,

Blutungsdauer, Blutungsstärke, Zwischenblutungen und Nebenwirkungen. Außerdem wurden die Frauen vor, während und nach der Therapie mit NORLESTRIN S gynäkologisch untersucht, wobei gleichzeitig cytologische Abstriche sowohl zur Karzinom- als auch zur hormonalen Cytodiagnostik entnommen wurden.

B) Hormonale Cytodiagnostik

Zur hormonalen Cytodiagnostik entnahmen wir mit Watteträgern jeweils zwei Abstriche aus dem seitlichen Scheidengewölbe. Nach mindestens zweistündiger Fixierung des frischen Präparates in einem Gemisch von 96%igem Isopropylalkohol und Aether zu gleichen Teilen erfolgte die Färbung in einer vereinfachten Form nach PAPANICOLAOU (13) im Shandon-Färbeautomaten.

Vereinfachte Färbung nach PAPANICOLAOU (13,15,16)

1. 5 Min. in 80%igem Isopropyl-Alkohol
2. 2 Min. in Harris'Haematoxylin-Lösung
3. Abspülen unter fließendem Leitungswasser
4. 3 Min. in Orange-G-Lösung
5. Abspülen in 80%igem Isopropyl-Alkohol
6. 2 Min. in Polychrom-Lösung EA 50
7. Abspülen in 80%igem Isopropyl-Alkohol
8. Abspülen in 80%igem Isopropyl-Alkohol
9. Abspülen in 95%igem Isopropyl-Alkohol
10. 3 Min. in Alkohol-Xylol-Lösung (80 ml Xylol + 60 ml 99,9%igem Isopropyl-Alkohol)
11. mindestens 5 Min. Xylol
12. mindestens 5 Min. Xylol (wobei das Präparat bis zu 48 Stunden in der Xylol-Lösung verbleiben kann)
13. Eindecken mit Kanadabalsam, Caedax oder Diatex.

Zur genaueren Erfassung der Wirkung der exogenen Hormonzufuhr auf das Vaginalepithel führten wir nachfolgende Indexbestimmungen durch (7,13).

Karyopyknose-Index:

Dieser stellt die Beziehungen aller reifen Oberflächenzellen, die einen pyknotischen Kern enthalten, zu allen Oberflächenzellen mit bläschenförmigem Kern auf.

Eosinophilie-Index:

Dieser stellt die Beziehungen ausgereifter Oberflächenzellen mit eosinophilem Cytoplasma zu basophilen Oberflächenzellen ohne Berücksichtigung der Kernstruktur auf.

Eosinophilie- und Karyopyknose-Index verhalten sich unter exogener Oestrogenzufuhr nicht immer gleich. Niedrig dosierte Oestrogentherapie kann zu ausgeprägter Karyopyknose ohne entsprechende Eosinophilie führen. Auf der anderen Seite steigt der Eosinophilie-Index bei gleichzeitigem Abfall des Karyopyknose-Index rasch an, wenn mit hohen Oestrogendosen therapiert wird (FUNDEL 12).

Nach diesen Überlegungen müßten sich also bei ausreichender Oestrogenzufuhr der Karyopyknose-Index und der Eosinophilie-Index übereinstimmend verhalten.

Zur Indexbestimmung wurden je Abstrich 100 Zellen in verschiedenen Gesichtsfeldern ausgezählt. Zunächst der Eosinophilie-Index, wobei die Oberflächenzellen mit eosinophilem Plasma gegenüber denen mit basophilem Plasma, ohne auf die Zellstruktur zu achten, ausgezählt wurden. Anschließend wurde der Karyopyknose-Index durch Bestimmung der Superficialzellen mit pyknotischem Kern in Beziehung zu Superficialzellen mit bläschenförmigem Kern ermittelt.

Kerne, deren Plasma sich infolge Auflösung der Kernstruktur und Chromatinverdichtung tiefdunkelblau bis schwarz darstellten, wurden als pyknotisch beurteilt. Kerne dieser Art entsprechen bei karyometrischen Messungen in der Regel einer Größe von 5 mu (13).

C) Klinisch-chemische und hormonanalytische Untersuchungen

Um festzustellen ob sich durch die Einnahme von NORLESTRIN S Änderungen in laborchemischen Untersuchungen zeigen, wurden bei einigen Probandinnen vor und nach der Therapie von NORLESTRIN S verschiedene Laboruntersuchungen durchgeführt. Es handelte sich dabei sowohl um Blutuntersuchungen als auch um Urinuntersuchungen.

Im Blut: Differentialblutbild,
Hämoglobin,
Thrombozyten,
alkalische Phosphatase,
SGPT,
Harnstoff-N,
Nüchternblutzucker,
Zweifarbstofftest,

Im Urin: Urobilinogen,
Zucker,
Eiweiß,
17-Ketosteroide,
17-Hydroxysteroide.

Die Laboruntersuchungen wurden mittels allseits bekannter Routinemethoden durchgeführt. Die Bestimmung der 17-Ketosteroide im 24-Stunden-Sammelurin erfolgte nach der Methode TREIBER (14) und die der 17-Hydroxysteroide nach der Methode von KORNEL (9).

D) Untersuchungsgut

Das Kollektiv bestand aus insgesamt 62 Frauen, bei denen als Indikation die Kontrazeption vorlag. Das Durchschnittsalter betrug 32,5 Jahre, wobei die Jüngste 15 und die Älteste 48 Jahre alt waren. Die genaue Altersverteilung siehe Tab.IV.

Tab.IV: Altersverteilung

Alter der Patientin	Anzahl
15 - 19	6
2o - 24	6
25 - 29	9
30 - 34	19
35 - 39	7
40 - 44	11
45 - 49	4

Insgesamt erstreckte sich die Untersuchung über 416 Cyclen. Über die Anzahl der Frauen, die in den Cyclen 1 - 10 jeweils beobachtet wurden, gibt Tabelle V und Abbildung 4 Auskunft.

Tab.V: Zahl der behandelten Frauen in den verschiedenen Behandlungscyclen.

Behandlungs-cyclus	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Frauen	62	60	57	57	52	47	39	28	13	1

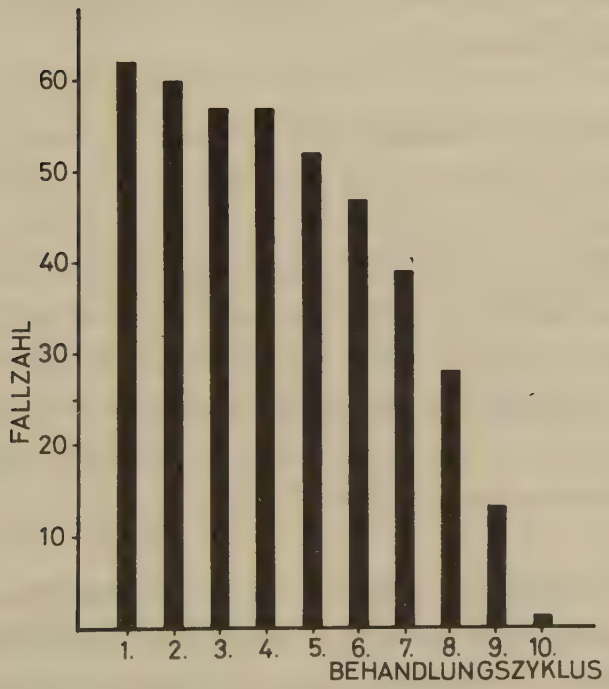

Abb.4: Zahl der behandelten Frauen in den verschiedenen Behandlungscyclen als Säulendiagramm.

V. Ergebnisse der klinisch-experimentellen Untersuchungen.

A. Verhalten der Basaltemperatur

Bei der Zweiphasentherapie mit NORLESTRIN S interessierte naturgemäß das Verhalten der Basaltemperatur ganz besonders, weil daraus zu entnehmen ist, ob es unter der hormonalen Ovulationshemmung mit NORLESTRIN S zu Durchbruchsovulationen gekommen ist.

Schon lange ist bekannt, daß bei Frauen mit ovulatorischem Cyclus die genau gemessene Basaltemperatur in der zweiten Cyclushälfte um etwa $3/10^{\circ}$ bis $6/10^{\circ}$ ansteigt. Kurz vor der Ovulation findet sich ein geringes Absinken der Temperatur und anschließendem Anstieg und erneutem Abfall der Temperatur kurz vor Beginn der Menstruation. Diese Temperaturschwankungen werden als thermogenetischer Effekt des Progesterons auf das Zwischenhirn mit dem dort gelegenen Temperaturzentrum aufgefasst (3).

Da bei der Zweiphasentherapie die Ovulationshemmung ausschließlich durch das oral wirksame Oestrogen erreicht wird, kann man theoretisch im Falle von Durchbruchsovulationen Rückschlüsse auf die erforderliche Oestrogenmenge ziehen, zumal immer noch unterschiedliche Auffassungen über die zur Ovulationshemmung optimale Oestrogen-

menge bestehen (2). Allerdings ergeben sich zur Beurteilung einer erfolgten Durchbruchsovulation bei Zugrundelegung der Basaltemperatur besondere Schwierigkeiten, da die angewandte Sequenzmodifikation den Basaltemperaturverlauf beeinflussen kann. Insbesondere deshalb, weil die 2. Therapiephase mit der Oestrogen-Gestagen-Kombination in den Ovulationszeitpunkt hineinreicht, so daß unter Umständen die thermogenetische Wirkung des Gestagens fälschlicherweise als Durchbruchsovulation gewertet werden kann. Aus diesem Grunde ist die Angabe des biphasischen Verlaufs bei unseren durchgemessenen Cyclen nicht gleichbedeutend mit Durchbruchsovulationen.

Insgesamt wurden 381 Cyclen durchgemessen. 245 Cyclen, das entspricht 64,3%, zeigten eine monophasische Hypothermie. Eine monophasische Hyperthermie sahen wir in 49 Cyclen bzw. in 12,9%. In 87 Cyclen zeigte sich ein biphasischer Verlauf, das entspricht 22,8%.

Tab.VI: Verhalten der Basaltemperatur

Anzahl der durchgemessenen Cyclen	381
1. monophasische Hypothermie	245 (64,3%)
2. monophasische Hyperthermie	49 (12,9%)
3. biphasischer Verlauf	87 (22,8%)

B. Klinische Befunde

Da die Indikation dieses Präparates die Kontrazeption war, war die Frage nach dem Auftreten von Schwangerschaften unter der Medikation von NORLESTRIN S von besonderer Wichtigkeit. Bei 62 Probandinnen und 416 beobachteten Cyclen trat unter Therapie von NORLESTRIN S eine Schwangerschaft ein. Es ergibt sich daraus ein Pearl's-Index von 2,9.[x]

Es handelte sich bei dieser Schwangerschaft um die Patientin P.J. (Fall Nr.1). Die Schwangerschaft trat im achten Medikationscyclus auf. Nach Feststellung der Schwangerschaft mittels gynäkologischer Untersuchung und Gravindex-Test wurde die Patientin nochmals intensiv befragt, ob nicht ein Einnahmefehler vorläge, was sie jedoch verneinte.

Die Entzugsblutung trat bei 42,9% von 401 ausgewerteten Cyclen am dritten Tag nach Ende der Therapie ein. Eine verspätete Entzugsblutung sahen wir bei 0,6%, wogegen sekundäre Amenorrhoen nicht auftraten.

---

x) Pearl's-Index: $\frac{\text{Zahl der Schwangerschaften} \times 12 \times 100}{\text{Anzahl der Cyclen}}$

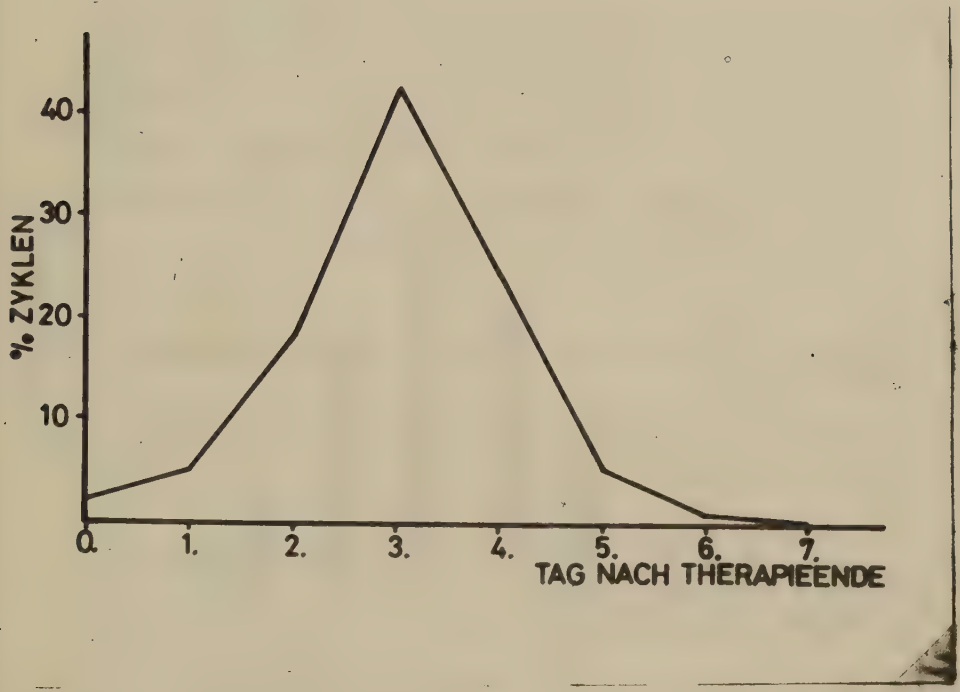

Abb.5: Zeitpunkt der Entzugsblutung

Tab.VII: Aufschlüsselung des Zeitpunkts der Entzugsblutung

Tag nach der Therapie	Anzahl der Cyclen	% Cyclen
o	9	2,2%
1	20	5,o%
2	74	18,5%
3	172	42,9%
4	99	24,7%
5	14	3,5%
6	9	2,2%
7	4	1,0%

Die Dauer der Entzugsblutung betrug bei 389 ausgewerteten Cyclen bei 121 Cyclen, was 31,1% entspricht, 4 Tage. Zweimal dauerte die Blutung nur einen Tag, was 0,5% der Gesamtcyclen entspricht, und viermal dauerte die Blutung 9 Tage bzw. 1%. Die genaue Verteilung der Dauer der Entzugsblutung ist aus Tab. VIII und Abb. 6 zu entnehmen.

Tab.VIII: Aufschlüsselung der Dauer der Entzugsblutung

Blutungsdauer in Tagen	Zahl der Cyclen	% der Cyclen
1	2	0,5%
2	27	6,9%
3	80	20,6%
4	121	31,1%
5	98	25,2%
6	43	11,1%
7	10	2,6%
8	4	1,0%
9	4	1,0%

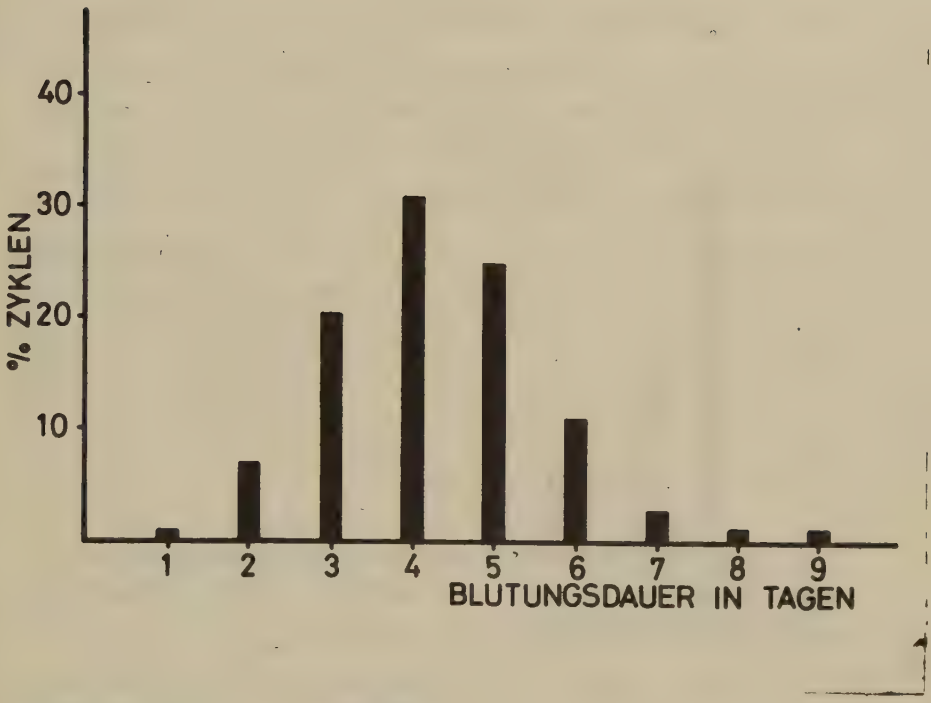

Abb.6: Dauer der Entzugsblutung

C. Nebenwirkungen

Unter der ovulationshemmenden Therapie unterscheiden wir bei den auftretenden Nebenwirkungen bekanntlich einmal Veränderungen im Cyclusverlauf und zum anderen allgemeine Nebenwirkungen.

Unter den Veränderungen im Cyclusverlauf verstehen wir auftretende Zwischenblutungen unter der Therapie, die wir je

nach der Stärke der Blutung in Durchbruchsblutungen (starke Blutung) und Spottings (Schmierblutung) unterscheiden. Außerdem können Veränderungen nach Absetzung der Therapie dergestalt auftreten, daß sich der Zeitpunkt der Entzugsblutung verschiebt. Aus rein didaktischen Gründen haben wir hier nachfolgende Unterteilung gewählt in dem wir von einer "verspäteten Blutung" sprechen wenn die Entzugsblutung zwischen dem 7. und 12. Tag nach Therapieende auftritt. Bei Auftreten der Blutung nach dem 12. Tag sprechen wir von einer "sekundären Amenorrhoe".

1) Veränderungen im Cyclusverlauf

Bei 8 von 62 Probandinnen, das entspricht 12,9%, sahen wir Durchbruchsblutungen. Diese Durchbruchsblutungen traten zwischen dem 15. und 20. Behandlungstag, was dem 19. bis 24. Cyclustag entspricht, auf. Das Maximum der Durchbruchsblutungen lag mit 4 Fällen am 20. Behandlungstag (Abb.7).

Spottings fanden sich bei 9 Probandinnen, das entspricht 14,5% von 62 und zwar in insgesamt 18 Cyclen, was bei 416 ausgewerteten Cyclen einem Prozentsatz von 4,3% entspricht. Das Maximum der Spottings lag gegen Ende der Therapie und zwar zwischen dem 18. und 20. Behandlungstag. (Abb.8).

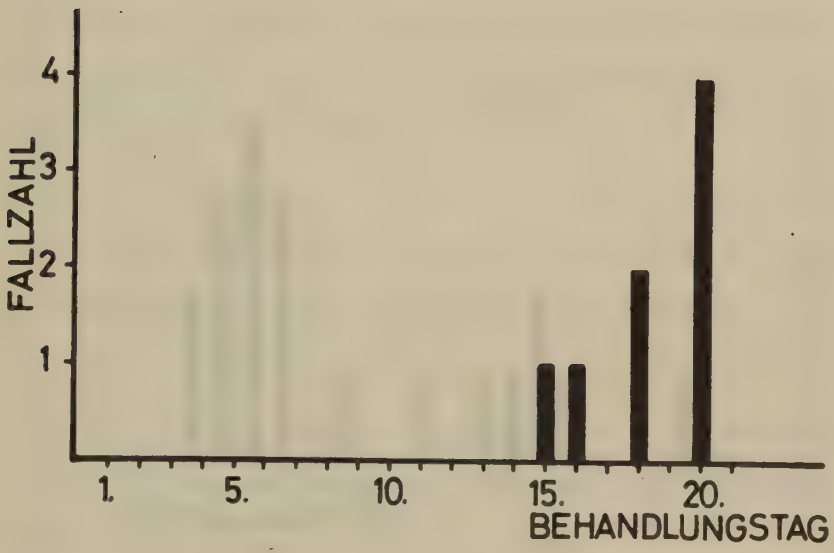

Abb.7: Frequenz und Zeitpunkt der Durchbruchsblutungen

Verspätete Entzugsblutungen, das heißt Blutungen nach dem 6. Tag nach Therapie, sahen wir in 3 Fällen, was in Bezug auf die Anzahl der Probandinnen von 62 4,8% ausmacht und in Beziehung zu den 401 ausgewerteten Cyclen 0,7% ausmacht. Eine zusammenfassende Übersicht über die Blutungsnebenwirkungen gibt uns Tabelle IX.

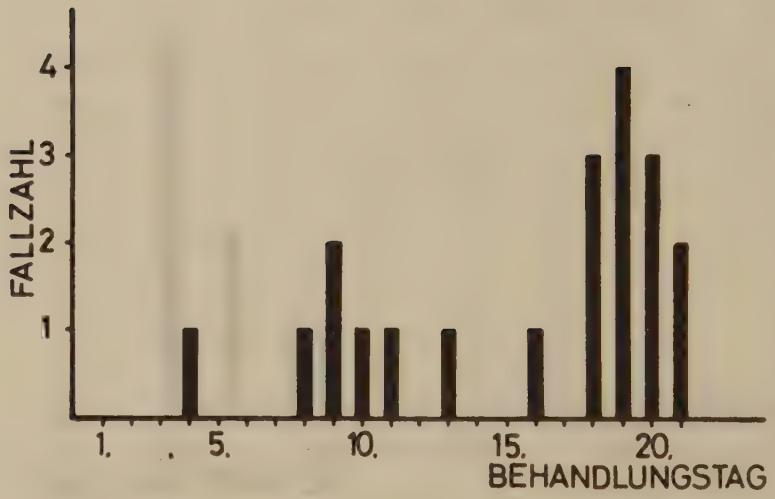

Abb.8: Frequenz und Zeitpunkt der Spottings

Tab.IX: Nebenwirkungen im Cyclusverlauf

Blutungsnebenwirkungen	Frauen	Cyclen
Spottings	14,5%	4,3%
Durchbruchsblutungen	12,9%	1,9%
verspätete Blutungen	4,8%	0,7%

2) Allgemeine Nebenwirkungen

Neben den Variationen im Cyclusgeschehen wurde ganz besonderer Wert auf die genaue Erfassung der allgemeinen Nebenwirkungen gelegt. Hierbei kam es auf eine sehr gründliche und eine eingehende Befragung der Probandinnen durch den Untersucher an.

Bei 4,8% der Probandinnen wurde das Zweiphasenpräparat NORLESTRIN S wegen völliger Unverträglichkeit abgesetzt. Am häufigsten fanden sich, bezogen auf die Anzahl der Probandinnen, bei 22,8% Magen-Darm-Symptome, was einem Prozentsatz von 5,3 in Bezug auf die behandelten Cyclen ergibt. Auffallend häufig klagten die Probandinnen über Kopfschmerzen und Schwindelgefühl, nämlich 9,7% der Frauen in 1,9% der Cyclen. Beinsyndrome traten bei 8,1% der Frauen und in 2,2% der Cyclen auf. Allergien hatten 6,4% der Frauen in 1,7% der Cyclen und Kreuzschmerzen 4,8% der Frauen in 0,7% der Cyclen. Mastodynie und Müdigkeit wurden von 3,2% der Frauen angegeben, was 1,0% bezogen auf die Cyclen entspricht.

Am wenigsten wurde über Unterleibsbeschwerden und Libidoabnahme geklagt. Unterleibsbeschwerden 1,6% der Frauen und in 1,0% der Cyclen, Libidoabnahme 1,6% der Frauen und in 0,2% der Cyclen. Eine Zunahme der Libido wurde nicht beobachtet.

Die Tabelle X weist auf die Ergebnisse dieser Untersuchungen hin.

Tab.X: Allgemeine Nebenwirkungen

Beschwerden	Zahl d. Pat. n = 62	Zahl der Cyclen n = 416
Kopfschmerzen + Schwindelgefühl	9,7%	1,9%
Magen-Darm-Syndrom	22,6%	5,3%
Mastodynie	3,2%	1,0%
Fluor	4,8%	1,0%
Beinsyndrom	3,1%	2,2%
Unterleibsbeschwerden	1,6%	1,0%
Allergie	6,4%	1,7%
Müdigkeit	3,2%	1,0%
Kreuzschmerzen	4,8%	0,7%
Libido: Zunahme	-	-
Libido: Abnahme	1,6%	0,2%
Absetzen wegen Unverträglichkeit	4,8%	-

D. Vaginalcytologische Ergebnisse

Während der Behandlung mit NORLESTRIN S wurden von 46 Probandinnen insgesamt 69 vaginalcytologische Untersuchungen durchgeführt. Tabelle XI zeigt die Anzahl der einzelnen Abstriche in Bezug auf den Cyclustag und auf den Behandlungstag.

Tab.XI: Zusammenstellung der vaginalcytologischen Abstrichentnahmen.

Behandlungstag	Cyclustag	Anzahl der cytol. Untersuchungen
1. - 5.	5. - 9.	4
6. - 10.	10. - 14.	2
11. - 15.	15. - 19.	1
16. - 21.	20. - 25.	29
nach 21.	26. - 28.	30
----	ab 29.	3

Der bei diesen 69 vaginalcytologischen Untersuchungen ausgezählte Eosinophilie- und Karyopyknose-Index wurde zu einzelnen Gruppen zusammengefaßt und davon jeweils der Mittelwert errechnet.

Vom 5. bis 9. Cyclustag, was dem 1. bis 5. Behandlungstag entspricht, lag der E I bei 38% und der P I bei 10%. Vom 10.

bis 14. Cyclustag bzw. 6. bis 10. Behandlungstag fiel der E I auf 37% leicht ab, der P I stieg jedoch auf 13% an. Vom 15. bis 19. Cyclustag bzw. 11. bis 15. Behandlungstag sehen wir einen Anstieg des E I auf 44% bei leichtem Abfall des P I auf 12%. Vom 20. bis 25. Cyclustag, was dem 16. bis 21. Behandlungstag entspricht, fällt der E I auf 33% und der P I auf 7% ab. Vom 26. bis 28. Cyclustag bzw. 1. bis 3. Tag nach Therapie haben wir ein weiteres Abfallen des E I auf 23% und des P I auf 6,5%. Nach dem 29. Cyclustag, was der Zeit ab dem 4. Tag nach Therapie entspricht, fällt der E I weiter auf 19% ab, während der P I auf 9% wieder ansteigt. Tabelle XII und Abbildung 9 verdeutlichen diese Ergebnisse.

Tab.XII: Zusammenstellung der vaginalcytologischen Befunde

Behandlungstag	Cyclustag	E I%	P I%
1. - 5.	5. - 9.	38	10
6. - 10.	10. - 14.	37	13
11. - 15.	15. - 19.	44	12
16. - 21.	20. - 25.	33	7
nach 21.	26. - 28.	23	6,5
----	ab 29.	19	9,3

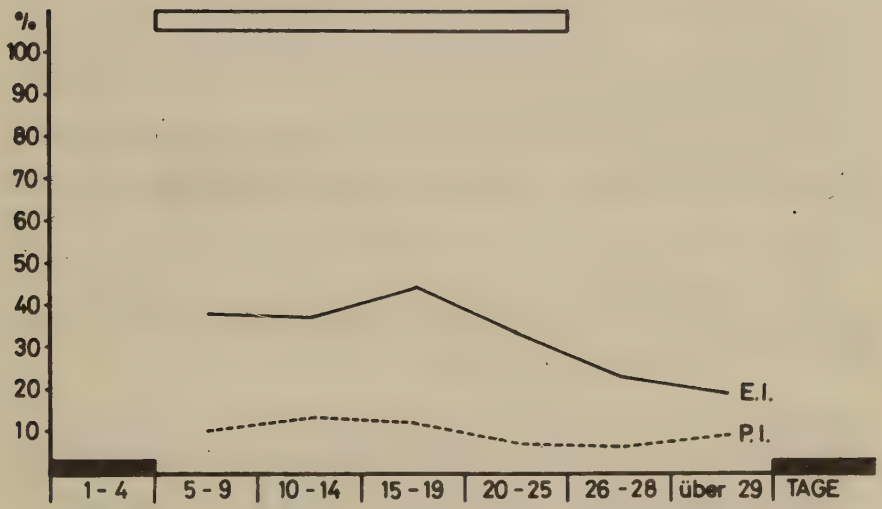

Abb.9: Verhalten des cytologischen Indices unter Verabreichung von NORLESTRIN S

E. Ergebnisse der klinisch-chemischen und hormonanalytischen Untersuchungen.

Die bei 8 Frauen vor und nach der Therapie mit NORLESTRIN S durchgeführten Laboruntersuchungen zeigten bei den Mittelwerten der Einzelergebnisse keine wesentlichen Schwankungen. In der Tabelle XIII sind die Mittelwerte der einzelnen Untersuchungen vor und nach der Therapie einander gegenüber gestellt.

Tab.XIII: Ergebnisse der klinisch-chemischen und hormonanalytischen Untersuchungen.

Untersuchung	Mittelwerte der Untersuchung vor Therapie	nach Therapie
Hb	12,2 g%	12,9 g%
Leukozyten	6300	5600
Thrombozyten	211 000	194 000
alk. Phosphatase	23,2 mU	18,0 mU
Harnstoff-N	15,5 mg%	15,3 mg%
SGPT	13,7 mU	8,6 mU
Nüchternblutzucker	71,0 mg%	84,0 mg%
17-Ketosteroide	2,371 mg/l	2,433 mg/l
17-Hydroxysteroide	8,380 mg/l	7,368 mg/l

VI. Diskussion der Ergebnisse

In der vorliegenden Arbeit untersuchten wir die Wirkungen von NORLESTRIN S (10 + 11), eine neue Modifikation der Sequentialtherapie in der hormonalen Ovulationshemmung. Chemisch handelte es sich beim Oestrogenanteil um das 17α Aethinyloestradiol und beim Gestagenanteil um das Norethisteronacetat. In der 1. Phase wurde 10 Tage lang täglich 50 γ Athinyloestradiol und im Anschluß daran in der 2. Phase 11 Tage lang die Kombination 50 γ Aethinyloestradiol + 1 mg Norethisteronacetat verabfolgt.

Das Untersuchungsgut bestand aus 62 Frauen mit insgesamt 416 Behandlungscyclen. Bei der effektiven ovulationshemmenden Wirkung, das heißt bei der kontrazeptiven Sicherheit fand sich ein Therapieversager, so daß sich ein Pearl's-Index von 2,9 errechnen ließ. Der Pearl's-Index von 2,9 liegt im Schwankungsbereich der von GOLDZIEHER (1) mit 1,1 und von MEARS (10) mit 5 angegebenen Zahlen für die konventionelle Zweiphasentherapie.

Das Verhalten der Basaltemperatur zeigte in 64,3% monophasische Hypothermie und in 12,9% monophasische Hyperthermie. In 22,8% zeichnete sich ein biphasischer Verlauf ab, wobei Rückschlüsse auf Durchbruchsovulationen, bedingt durch den Therapiemodus, nicht möglich sind.

Die Entzugsblutungen zeigten einen Gipfel am 3. Tag nach Therapieende, während die Blutungsdauer einen Gipfel bei 4 Tagen mit entsprechender Streuung hatte.

Bei den aufgetretenen Nebenwirkungen fanden sich in 4,3% der Cyclen Durchbruchsblutungen, die vorwiegend in der 2. Phase der Sequentialtherapie auftraten. "Verspätete Blutungen" traten in 0,7% der Cyclen auf, während "sekundäre Amenorrhoen" nicht beobachtet wurden. Im Vergleich zu anderen Modifikationen der Sequentialtherapie ist die Rate der Störungen im Cyclusverlauf der angewandten Modifikation sehr gering.

Bei den allgemeinen Nebenwirkungen wurde in 4,8% der Frauen das Absetzen des Präparates wegen schwerer Unverträglichkeitserscheinungen erforderlich. Bei den sonst beobachteten allgemeinen Nebenwirkungen, die mehr oder weniger subjektiver Natur waren, stand das Magen-Darm-Syndrom im Vordergrund. Ikterus, Karzinome, thromboembolische Komplikationen bzw. andere Stoffwechselerkrankungen wurden nicht beobachtet. Durchgeführte klinisch-chemische und hormonanalytische Untersuchungen, die vor und nach Therapie vorgenommen wurden, zeigten keine Veränderungen.

Besonderen Wert legten wir auf das Verhalten des vaginalen Zellbildes unter der Sequentialtherapie mit NORLESTRIN S. Es ließ sich feststellen, daß in der 1. Phase die ovulationshemmende Wirkung von Aethinyloestradiol zu einer entspre-

chenden Depression der cytologischen Indices führte, so daß der physiologische Gipfel in Cyclusmitte nicht erreicht wurde. Zum anderen zeigte sich in der 2. Phase ein kontinuierlicher Abfall der untersuchten Indices, der sowohl auf die erfolgte Ovulationshemmung als auch auf die zusätzliche Einwirkung des exogen zugeführten Gestagens zurückzuführen ist.

VII. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit führten wir klinisch-experimentelle Untersuchungen über die Wirkungen einer neuen Sequenzkombination, NORLESTRIN S (10 + 11), in der hormonalen Ovulationshemmung durch. Bei einem Gesamtkollektiv von 62 Frauen und 416 Behandlungscyclen ergab sich ein Pearl's-Index von 2,9. Im Hinblick auf die Nebenwirkungen ließen sich Veränderungen sowohl im Cyclusverlauf als auch allgemeine Nebenwirkungen feststellen, die im Vergleich zu bisherigen Befunden mit anderen Formen der Sequential- und Einphasentherapie besonders günstig im Cyclusverlauf waren. Demgegenüber lagen die allgemeinen Nebenwirkungen im Bereich der bei anderen Formen der Sequential- und Einphasentherapie bekannten Frequenz. Manifeste Störungen im Bereich der verschiedenen Organsysteme ließen sich nicht feststellen. Die durchgeführten vaginalcytologischen Untersuchungen ergaben Veränderungen, die auf die erfolgte Hemmung der Ovulation, sowie auf die exogen zugeführte Hormongabe zurückzuführen sind.

Aus klinischer Sicht läßt sich zusammenfassend feststellen, daß die Einführung dieser neuen Form der Sequentialtherapie eine weitere Bereicherung auf dem Gebiet der hormonalen Ovulationshemmung darstellt.

VIII. Schrifttum

1. GOLDZIEHER, J.W., C. BECERRA, O. GUAL, LIVINGSTON, jr., M. MARQUEZ, L.E. MOSES u. C. TIETZE: New oral contraceptive sequential estrogen and progestin. Amer.J.Obstet.Gynec. 90, 404

2. GOLDZIEHER, J.W., J. MARTINEZ-MANAUTOU, N.B. LIVINGSTON, L.E. MOSES u. E. RICE-WRAY: The use of sequential estrogen and progestin to inhibit fertility. West. J. Surg. 71, 187 (1963)

3. HARTMANN, V.: Klinisch-experimentelle Untersuchungen über die Wirkungen eines Zweiphasenpräparates in der hormonalen Ovulationshemmung. Diss. Homburg/Saar (1968)

4. HALLER, J.: Ovulationshemmung durch Hormone Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1965)

5. HEINEN, G.: Über Ovulationshemmer Hippokrates, 38, 53 (1967)

6. HEINEN, G.: Neue Aspekte in der hormonalen Ovulationshemmung. Referat in Travemünde, 22.5.70

7. [illegible], D.: Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung neuerer oral wirksamer Oestrogene auf das Vaginalepithel bei Frauen in der Postmenopause. Diss. Homburg/Saar (1970)

8. KAISER, R.: Hormonale Ovulationshemmung. in: Beiträge zur Fertilität und Sterilität. Enke-Verlag, Stuttgart (1964)

9. KORNEL, L.: An Improved Rapid Method for Free and Conjugated 17-Hydroxycorticosteroids in Urine. Metabolisme 8, 432 (1959)

10. MEARS, E.: Etude clinique de l'efficacité et de l'acceptabilité de divers spermicides, anciens et nouveaux. In: La Contraception, Masson, Paris 1963

11. PINCUS, G., J. ROCK, C.R. GARCIA, E. RICE-WRAY, M. PANIAGUA u. J. RODRIGUEZ: Fertility control with oral medication. Amer.J.Obstet.Gynec. 75, 1333 (1958)

12. RUNDEL, J.L.: Cytological criteria of estrogen effect, Acta cytol. 2, 353 (1958)

13. SHOLKA, H. u. H.-J. SOOST: Grundriß und Atlas der gynäkologischen Zytodiagnostik. 2.Aufl. Georg Thieme, Stuttgart 1965

14. TRIBLE, L. u. G.W. OERTEL: Estimation of ketosteroids with 2,4-dinitrophenylhydrazine. III. Determination of dehydroepiandrosterone, androsterone and etiocholanolone in urine. Clin. chem. Acta 17, 81 (1967)

15. ZIMMERMANN, A.: Hormonanalytische und vaginalzytologische Untersuchungen vor und während der Verabreichung eines ovulationshemmenden Kombinationspräparates. Diss. Homburg/Saar (1965)

16. ZINSER, H.K.: Zytodiagnostik in der Gynäkologie. Verlag Gustav Fischer, Jena 1951

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr.med. G. HEINEN, Leitender Oberarzt der Universitäts-Frauenklinik Homburg/Saar, für das Thema und freundliche Unterstützung bei der Ausführung und Gestaltung der vorliegenden Arbeit.

Lebenslauf

Am 22.9.1940 wurde ich als Sohn des 1944 gefallenen Regierungsrats Dr. Friedrich Mayr und seiner Ehefrau Hilde, geb. Waldaukat, in Insterburg geboren.

Nach der Flucht aus Ostpreußen im Jahre 1944 kam ich 1947 in Quedlinburg in die Volksschule, die ich bis Juni 1950 besuchte. Von Juli 1950 bis Frühjahr 1951 ging ich in die Volksschule in Hohenlimburg.

1951 zogen wir nach Trier, wo ich bis 1958 das Max-Planck-Gymnasium besuchte. Anschließend wechselte ich nach Kassel in ein Internat. Dort bestand ich Ostern 1961 vor einer staatlichen Prüfungskommission des Landes Hessen die Reifeprüfung als Nichtschüler.

Meinen Grundwehrdienst leistete ich vom 1.4.1961 bis zum 31.3.1962 in Koblenz ab.

Das Studium der Medizin begann ich im Sommersemster 1962 an der Universität des Saarlandes, an der ich auch 1967 das medizinische Staatsexamen beendete.

Im Dezember 1969 war ich zunächst als Medizinalassistent im Hygiene-Institut der Universität des Saarlandes beschäftigt. Vom 1.1.1968 bis zum Ende meiner Medizinalassistentenzeit am 30.11.1969 arbeitete ich dann im St. Josefskrankenhaus Neunkirchen/Saar. Seit dem 1.12.1969 bin ich jetzt als Assistenzarzt im Rastpfuhl-Krankenhaus Saarbrücken tätig.